

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/20</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/15290</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 1. Mai 1997 (01.05.97)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP96/04584 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 22. Oktober 1996 (22.10.96)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 195 39 360.0      23. Oktober 1995 (23.10.95)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BASF AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE). HÄRTL, Axel, Paul [DE/DE]; Rat-Klingmann-Weg 3, D-67246 Dirmstein (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SCHIESSL, Michael [DE/DE]; Rupprechtstrasse 13, D-67122 Altrip (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Bückelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE).  <b>(74) Anwälte:</b> KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach & Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, CN, JP, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> METHOD OF PRODUCING MEDICAMENTS IN SOLID FORM <b>(54) Bezeichnung:</b> VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN ARZNEIFORMEN  <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns a method of producing medicaments in solid form by mixing at least one pharmacologically acceptable polymer binder, at least one pharmaceutical active substance and optionally conventional pharmaceutical additives, extruding the mixture and shaping the medicament, a pre-mixture being prepared from the components and fed into the extruder. The method according to the invention enables high-quality medicaments to be produced in a simple and careful manner.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen, polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven, Extrudieren des Gemisches und Formen der Arzneiform, wobei man aus den Komponenten eine Vormischung herstellt und diese in den Extruder einspeist. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt eine einfache und schonende Herstellung der Arzneiformen in hoher Produktqualität.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

**VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN ARZNEIFORMEN**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung  
5 von festen Arzneiformen durch Vermischen von wenigstens einem  
pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens ei-  
nem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen phar-  
mazeutischen Additiven.

- 10 Seit einiger Zeit ist ein einfaches kontinuierliches Verfahren  
zur Herstellung fester Arzneiformen bekannt, bei dem man eine  
wirkstoffhaltige lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren  
Bindemittel extrudiert und den extrudierten Strang zu der ge-  
wünschten Arzneiform formt, beispielsweise in einem Kalandr mit  
15 Formwalzen, siehe EP-A-240 904, EP-A-240 906 und EP-A-337 256.  
Ein Problem bei diesem kontinuierlichen Verfahren ist die für die  
Herstellung von Arzneimitteln erforderliche exakte Dosierung al-  
ler Einzelkomponenten. Es erschien nicht praktikabel, eine Vormi-  
schung der Komponenten herzustellen und diese Vormischung in den  
20 Extruder einzuspeisen, weil die Gefahr einer Entmischung der Kom-  
ponenten und damit der Herstellung von Arzneiformen ungleichmäßi-  
ger Zusammensetzung zu groß ist. Um eine ausreichende Vermischung  
zu erzielen, wurden die Komponenten einzeln in den Extruder ein-  
gespeist, und zwar in einen Extruder mit hoher Mischwirkung, bei-  
25 spielsweise einen Mehrwellenextruder. Gemäß der EP-A-337 256 wird  
vorgeschlagen, die einzelnen Komponenten kontinuierlich in den  
Trichter eines Extruders zu dosieren. Die Dosierung erfolgt mit  
Hilfe der sehr präzise arbeitenden Differentialdosierwaagen. Den-  
noch können Dosierschwankungen nicht vollständig vermieden wer-  
30 den, weil die Differentialdosierwaagen beim Befüllen volumetrisch  
betrieben werden müssen. Das hat zur Folge, daß zumindest ein  
Teil der erhaltenen Arzneiformen nicht den Anforderungen ent-  
spricht.
- 35 Ein weiterer Nachteil des in der EP-A-337 256 beschriebenen Ver-  
fahrens ist der hohe Aufwand zur Verteilung des pulverförmigen  
Wirkstoffs beim Mischvorgang in der plastischen Zone des Extru-  
ders, um die notwendige axiale Rückmischung realisieren zu kön-  
nen. Die Kopplung des Aufschmelz- und Mischvorgangs im Extruder  
40 erfordert, um eine ausreichende Vermischung zu bewirken, eine re-  
lativ lange Verweilzeit in einer Zone mit hoher Scherung. Dadurch  
kann es zu einer lokalen Überhitzung und Schädigung des Produk-  
tes, insbesondere bei Verwendung eines scher- und temperaturemp-  
findlichen Wirkstoffes kommen.

Schließlich hat das in der EP-A-337 256 beschriebene Verfahren noch den Nachteil, daß der Extruder im Einzug unterfüttert gefahren werden muß, d.h. der Extruder muß bei höheren Drehzahlen als bei Betrieb aus vollem Trichter gefahren werden. Dies führt zu  
5 einer höheren Produktschädigung, insbesondere in den für eine ausreichende Durchmischung erforderlichen Mischzonen.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und schonendes Verfahren zur Herstellung von festen  
10 Arzneiformen zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn man den Extruder mit einer Vormischung der Komponenten speist.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls  
20 üblichen pharmazeutischen Additiven, Aufschmelzen des Gemisches in einem Extruder zu einer plastischen Masse und Ausformen der Arzneiform, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man aus den Komponenten eine Vormischung herstellt und diese in den Extruder einspeist.

25

Erfindungsgemäß ist sowohl eine Trockenvormischung als auch eine Vormischung von flüssigen und festen Komponenten brauchbar. Eine Vormischung von flüssigen und festen Produkten hat den Vorteil, daß bereits eine Vorbenetzung der festen Bestandteile erfolgt.  
30 Daraus resultieren im allgemeinen günstigere Fließeigenschaften.

Die Zubereitung der Vormischung erfolgt in einer üblichen Mischvorrichtung für Feststoffe. Beispielsweise sind solche Mischapparaturen brauchbar, wie sie in der Kunststofftechnologie zum Mi-  
35 schen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986.

Eine Feinstzerkleinerung der festen Komponenten ist beim erfindungsgemäßen Verfahren im Gegensatz zur klassischen Tablettenherstellung nicht erforderlich, weil anschließend im Extruder noch eine Homogenisierung stattfindet.  
40

Vorzugsweise wird der Extruder mit der Vormischung aus dem vollen  
45 Trichter direkt gespeist, so daß eine exakte kontinuierliche Dosierung der Gesamtmischung nicht erforderlich ist. Beim Auftreten von Fließproblemen, wie Brückenbildung, Anhaften des Produktes im

Trichter etc., kann man geeignete Maßnahmen zur Fließverbesserung vorsehen. Beispielsweise kann man Fließmittel oder Antiblockmittel, wie sie nachfolgend noch näher erläutert werden, zugeben. Außerdem kann man mechanische Maßnahmen, wie den Einsatz von Vibratoren oder Rührer, vorsehen.

In der Extrusionsstufe wird das Bindemittel erweicht und/oder aufgeschmolzen und die plastische Masse wird durch Längs- und Quervermischung im Extruder homogenisiert.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt es, als Extruder eine Einschneckenmaschine einzusetzen, die im Vergleich zu den bei den bisherigen Verfahren erforderlichen mehrwelligen Extrudern preisgünstiger ist und sich durch eine geringere Temperaturerhöhung in der Druckaufbauzone auszeichnet. Eine Einschneckenmaschine ist insbesondere bei der Verarbeitung von Produkten mit guten Einzugseigenschaften geeignet. Bei hohen Anforderungen an die Durchsatzkonstanz ist es zweckmäßig, ein spezielles Austragsorgan vorzusehen, beispielsweise eine Zahnrادpumpe.

20

Als Extruder ist auch eine gleichsinnig drehende, kämmende Schneckenmaschine von Vorteil, die aufgrund der Beschickung aus dem vollen Trichter im Vergleich zu den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren bei einer niedrigeren Drehzahl betrieben werden kann, so daß die Gefahr einer lokalen Überhitzung und somit einer Schädigung des Produktes reduziert wird. Dieser Extrudertyp ist auch für Produkte mit schlechteren Einzugseigenschaften geeignet, er zeichnet sich durch gute Mischwirkung aus. Auch in Verbindung mit diesem Extrudertyp kann der Einsatz eines speziellen Austragsorgans, beispielsweise einer Zahnrادpumpe, zweckmäßig sein.

Weiter kann als Extruder auch eine gegensinnig drehende, kämmende Maschine vorteilhaft eingesetzt werden. Ein derartiger Extruder besitzt im Vergleich zu einem gleichsinnig drehenden Extruder ein besseres Einzugsverhalten und einen höheren Wirkungsgrad beim Druckaufbau. Das verbesserte Einzugsverhalten ermöglicht eine wirtschaftlichere Betriebsweise, weil die gleichsinnig drehenden Extruder aufgrund des schlechteren Einzugsverhaltens und bei Verwendung von Bindemitteln mit relativ niedriger Schüttdichte durchsatzlimitiert sind. Durch den höheren Wirkungsgrad beim Druckaufbau kommt es gegenüber gleichsinnig drehenden Extrudern zu einer geringeren Temperaturerhöhung in der Druckaufbauzone, so daß die Temperatur der Masse geringer gehalten und eine Schädigung des Produktes reduziert werden kann. Dieser Extrudertyp ei-

gnet sich daher insbesondere für scher- und temperaturempfindliche Produkte.

Falls besondere Anforderungen an die Homogenisierungswirkung und  
5 Entgasung bestehen, können vorteilhaft auch Mehrwellenextruder  
(3 bis 10 Wellen) eingesetzt werden.

Im Vergleich zu den Verfahren des Standes der Technik ist beim  
erfindungsgemäßen Verfahren der Aufwand für die Dosierung der  
10 Komponenten erheblich reduziert und auf die Herstellung der Vormischung beschränkt. Trotzdem ist die Dosiergenauigkeit deutlich verbessert. Dadurch werden Schwankungen in der Produktqualität vermieden, das heißt, das erfindungsgemäße Verfahren liefert die gewünschten Arzneiformen zuverlässig und mit den gewünschten Spezifikationen.  
15

Die Vormischung umfaßt wenigstens ein pharmakologisch verträgliches, thermoplastisches, polymeres Bindemittel, wenigstens einen pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls pharmazeutische Additive (Hilfsstoffe). Die Vormischung muß beim Aufschmelzen extrudierbar werden, d.h. teigig bis zähflüssig (thermoplastisch). Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich  
20 oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind:

Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere  
35 Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Stärke, Stärkederivate, z.B. Maltodextrine, Zuckeralkohole, wie Mannit oder Palatinose und Mannane, insbesondere Galactomannane.  
40 Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 bis 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP vorzugsweise bei 12 bis 35, insbesondere bei 12 bis 17.

45 Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxy-

alkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Poly-  
methacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Kompo-  
5 nenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C er-  
weichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung  
muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforder-  
lichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch akzeptable  
weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Vorzugsweise aber enthält  
10 das Gemisch keine Weichmacher. Beispiele für geeignete Weichma-  
cher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin,  
Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie  
15 Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole,  
Polyethylenpropylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäuree-  
ster (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoessäure-  
ester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester  
(z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester, Zi-  
20 tronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-,  
Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosucci-  
nat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5  
bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtge-  
wicht des Gemisches.

25  
Übliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100  
Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B.

Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Ma-  
30 gnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren  
Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Na-  
trium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Ge-  
treide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbe-  
sondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20  
35 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches,

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talcum und Si-  
licone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1  
40 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches,

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pig-  
mente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische  
Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise  
45 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches,  
bevorzugt sind;

Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formtrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1977).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

Einzigste Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseneinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung



ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen, z.B. Ibuprofen/Coffein, können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind  
5 auch Vitamine und Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothen-  
10 säure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoesäure, myo-Inosit und Liponsäure, sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albra-  
20 zolam, Alfalcacidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden,  
25 Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepin, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin,  
30 Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävuansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen,  
35 Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure,  
40 tidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure,  
45 Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotreti-

noin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, 5 Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. -kombinationen und Mineral-salze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, Naproxen, Neomycin, Nifedipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, 10 Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, 15 Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Prednison, Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxiphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, 20 Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, 25 Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsäure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen, (als Racemat, Enantiomer oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril. 30

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen. Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise 35 aus der eingangs zitierten Literatur. In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

Das erhaltene Gemisch ist lösungsmittelfrei, d.h. es enthält weder 40 Wasser noch ein organisches Lösungsmittel.

Das Ausformen des Gemisches wird nach üblichen Methoden durchgeführt. Übliche Methoden sind beispielsweise:

45 Heißgranulierung, die zu linsenförmigen Pellets mit einem Durchmesser von 1 bis 10 mm führt;

Kaltgranulierung, die zu zylinderförmigen Produkten mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt;

- 5 Kalandrierung in einem Kalandrierer mit zwei Formwalzen, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben;

Extrusion und Verformung des noch plastischen Stranges zwischen einem Band und einer Walze oder zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare feste pharmazeutische Formen sind insbesondere Dragees, Pellets, Granulate und Tabletten. Die erhaltenen Formen, insbesondere die Granulate, können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden, beispielsweise in Hartgelatine kapseln. Granulate können auch in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt werden. Die erhaltenen Arzneiformen können abschließend auch in üblicher Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstoff-

20 freisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellulosephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

25 Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt also auch die Herstellung von Arzneiformen nach konventionellen Methoden, wie Verpressen eines Granulates zu Tabletten, jedoch ohne die Nachteile dieser konventionellen Verfahren.

30 Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

#### Beispiel 1

35 In einen Feststoffmischer (Typ MT 0,75/200, Fa. Krauss Maffei), aufgebaut aus einem vertikal angeordneten konischen Behälter, in dem sich eine Mischschnecke befindet, wurden 300 kg Polyvinylpyrrolidon mit K-Wert 30, 6 kg Aerosil 90, 54 kg Mannit und 240 kg Ibuprofen dosiert und diskontinuierlich gemischt. Die Misch-

40 schnecke führte dabei zwei Drehbewegungen aus, eine schnelle um die eigene Achse und eine langsame um die Behälterachse.

Diese Feststoffmischung wurde mit einem Durchsatz von 15 kg/h über eine Dosierwaage kontinuierlich einem gleichsinnig drehenden

45 Extruder ZSK30 (Werner & Pfleiderer) zudosiert. Dabei wurde der

Extruder aus dem vollen Trichter gespeist. Eine Entmischung der Trockenvormischung trat nicht auf.

Im Extruder wurde die Mischung aufgeschmolzen, gefördert und zu  
5 einer plastischen Masse durch Längs- und Quervermischung homogenisiert und extrudiert, wobei folgende Bedingungen zur Anwendung kamen:

Schuß 1:	43°C
Schuß 2:	57°C
10 Schuß 3:	120°C
Schuß 4:	100°C
Schuß 5:	100°C
Kopf :	100°C
Düse :	100°C

15

Die Masse wurde als Strang ausgetragen, per Kaltabschlag granuliert und anschließend kontinuierlich pelletiert.

Man erhielt transparente Pellets.

20

Sie besitzen eine Freisetzung von mehr als 70 % in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

## 25 Beispiel 2

In einen Feststoffmischer gemäß Beispiel 1 wurden 300 kg Polyvinylpyrrolidon mit K-Wert 30, 6 kg Aerosil 90, 54 kg Maltodextrine und 240 kg Ibuprofen dosiert und diskontinuierlich gemischt.

30 Diese Feststoffmischung wurde mit einem Durchsatz von 15 kg/h über eine Dosierwaage kontinuierlich einem gleichsinnig drehenden Extruder ZSK30 (Werner & Pfleiderer) zudosiert. Dabei wurde der Extruder aus dem vollen Trichter gespeist. Um eine Brückenbildung zu verhindern, wurde ein Druckluftvibrator verwendet.  
35 Eine Entmischung der Trockenvormischung trat nicht auf.

Im Extruder wurde die Mischung unter den in Beispiel 1 angegebenen Bedingungen aufgeschmolzen, gefördert und durch Längs- und Quervermischung zu einer plastischen Masse homogenisiert und ex-  
40 trudiert.

Die Masse wurde als Band ausgetragen und in einem Kalandrier mit zwei Formwalzen zu Oblong-Tabletten, die den Wirkstoff als Bolus-Dosis freisetzen, ausgeformt. Die erhaltenen Tabletten zeigen  
45 eine Freisetzung von > 70 % in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

**Beispiel 3**

In einen kontinuierlich arbeitenden Feststoffmischer (Typ GAC-307, Fa. Gericke) wurden 100 kg/h Polyvinylpyrrolidon mit K-Wert 30, 2 kg/h Aerosil 90, 18 kg/h Maltodextrine und 5 80 kg/h Ibuprofen kontinuierlich zudosiert und gemischt.

Diese Feststoffmischung wurde kontinuierlich einem gleichsinnig drehenden Extruder ZSK83 (Werner & Pfleiderer) zudosiert. Dabei wurde der Extruder aus dem vollen Trichter gespeist.

10

Im Extruder wurde die Mischung unter den in Beispiel 1 angegebenen Bedingungen aufgeschmolzen, gefördert und durch Längs- und Quervermischung zu einer plastischen Masse homogenisiert und extrudiert.

15

Diese Masse wurde als Strang ausgetragen, per Kaltabschlag granuliert und anschließend kontinuierlich pelletiert.

20

25

30

35

40

45

**P a t e n t a n s p r ü c h e**

- 5 1. Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen von wenigstens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, wenigstens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven, Extrudieren des erhaltenen Gemisches und Formen der Arzneiform,
- 10
- d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t ,
- daß man aus den Komponenten eine Vormischung herstellt und diese in den Extruder einspeist.
- 15
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Einspeisung in den Extruder über einen Fülltrichter erfolgt, der im wesentlichen vollständig gefüllt ist.
- 20
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Bindemittel verwendet, das ausgewählt ist unter Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyhydroxyacrylaten, Polyhydroxymethacrylaten, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.
- 25
4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Extruder einen gleichsinnig drehenden Extruder verwendet.
- 30
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man als Vormischung ein Gemisch aus Polyvinylpyrrolidon und Ibuprofen ohne Weichmacher und pharmazeutische Additive verwendet.
- 35

40

45

# BEST AVAILABLE COPY

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/04584

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

### B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 13 350 A (BASF) 19 October 1995 see claim 1 see page 6, line 4 - line 20 see tables 1-4	1,3
P,X	--- WO 96 14058 A (EUROCELTIQUE) 17 May 1996 see claim 1 see page 14, line 28 - page 15, line 7 see page 23, line 10 - line 22 -----	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

#### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 1997

Date of mailing of the international search report

14.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/04584

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4413350 A	19-10-95	AU 2256495 A	10-11-95
		CA 2188185 A	26-10-95
		WO 9528147 A	26-10-95
		EP 0756480 A	05-02-97
		NO 964410 A	17-12-96
-----			
WO 9614058 A	17-05-96	AU 4157096 A	31-05-96
		ZA 9509367 A	13-06-96
-----			



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen  
PC1/EP 96/04584

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 13 350 A (BASF) 19. Oktober 1995 siehe Anspruch 1 siehe Seite 6, Zeile 4 - Zeile 20 siehe Tabellen 1-4 ---	1,3
P,X	WO 96 14058 A (EUROCELTIQUE) 17. Mai 1996 siehe Anspruch 1 siehe Seite 14, Zeile 28 - Seite 15, Zeile 7 siehe Seite 23, Zeile 10 - Zeile 22 -----	1-3

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\* 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\* 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\* 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\* 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\* 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Februar 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14.03.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ventura Amat, A

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/04584

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4413350 A	19-10-95	AU 2256495 A	10-11-95
		CA 2188185 A	26-10-95
		WO 9528147 A	26-10-95
		EP 0756480 A	05-02-97
		NO 964410 A	17-12-96
-----			
WO 9614058 A	17-05-96	AU 4157096 A	31-05-96
		ZA 9509367 A	13-06-96
-----			